

(2/9)

Claim 1

A titanium oxide and organic polymer complex, formed by exposing anatase-type titanium oxide fine particles, having apatite forming ability in aqueous solution supersaturated with the apatite such as simulated body fluid or in body, on a surface of a composite by mechanical abrasion or/and chemical treatment, wherein the composite was formed by molding a blended compound, composed of at least anatase-type titanium oxide fine particles or precursor compound thereof and a curable or thermoplastic resin, or by cutting out or organizing from the molded product.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4017836号

(P4017836)

(45) 発行日 平成19年12月5日(2007.12.5)

(24) 登録日 平成19年9月28日(2007.9.28)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 8 J 7/00 (2006.01)
 A 6 1 L 27/00 (2006.01)
 C O 8 J 5/00 (2006.01)
 C O 8 J 7/06 (2006.01)
 C O 8 K 3/22 (2006.01)

C O 8 J 7/00 C E R A
 C O 8 J 7/00 Z
 C O 8 J 7/00 C E Z
 A 6 1 L 27/00 L
 C O 8 J 5/00

請求項の数 8 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-135160 (P2001-135160)
 (22) 出願日 平成13年5月2日(2001.5.2)
 (65) 公開番号 特開2002-327079 (P2002-327079A)
 (43) 公開日 平成14年11月15日(2002.11.15)
 審査請求日 平成16年1月23日(2004.1.23)

(73) 特許権者 503360115
 独立行政法人科学技術振興機構
 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
 (74) 代理人 100110168
 弁理士 宮本 晴視
 (72) 発明者 小久保 正
 京都府長岡京市梅ヶ丘2-50
 (72) 発明者 川下 将一
 京都府京都市左京区田中門前町13-1松
 屋レジデンス百万遍310号
 (72) 発明者 宮本 武明
 島根県松江市山代町698-1 山代住宅
 3-201

審査官 守安 智

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人工骨などに適した酸化チタン有機高分子複合体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくともアナターゼ型二酸化チタン微粒子または該微粒子の前駆体化合物と硬化性樹脂とからなる配合物を用いて成形した、または該成形物から切り出された物または該成形物を組織化した複合材料を、機械的研磨により複合材料の表面に擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中または体内においてアパタイト形成能を持つアナターゼ型二酸化チタン微粒子を露出させて得られる酸化チタン・有機高分子複合体。

【請求項2】

硬化性樹脂がエポキシ系樹脂、不飽和ポリエステル系樹脂、変性シリコン系湿気硬化型樹脂からなる群から選択される該酸化チタン光触媒特性による酸化・還元作用により実質的に劣化しない少なくとも1種の樹脂であることを特徴とする請求項1に記載の酸化チタン・有機高分子複合体

【請求項3】

成形物がブロック、シート、ファイバー、テープ、またはフィラメント状の物であり、該成形物から切り出された物および組織化された物がスライバー、ヤーン、不織布、2次元または3次元織縷物であることを特徴とする請求項1または2に記載の酸化チタン・有機高分子複合体。

【請求項4】

研磨手段が、研磨シート、研磨剤、サンドブラストから選択される少なくとも1種からなることを特徴とする請求項1、2または3に記載の酸化チタン・有機高分子複合体。

【請求項 5】

アナターゼ型二酸化チタン微粒子が平均粒径 $100\ \mu\text{m} \sim 10\ \text{nm}$ のサイズであることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の酸化チタン・有機高分子複合体。

【請求項 6】

請求項 1、2、3、4 または 5 に記載の酸化チタン・有機高分子複合体の人工骨としての使用。

【請求項 7】

アパタイトに対して過飽和な水溶液との接触によりアパタイト層が表面に形成されたことを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれかに記載の酸化チタン・有機高分子複合体。

【請求項 8】

アパタイトに対して過飽和な水溶液が擬似体液であることを特徴とする請求項 7 記載の酸化チタン・有機高分子複合体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、少なくともアナターゼ型二酸化チタン微粒子と硬化性あるいは熱可塑性有機高分子との複合材料から得られる、擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中もしくは体内でアパタイト形成能を有する骨置換用あるいは骨修復用アナターゼ型酸化チタン・有機高分子複合体およびアパタイトが表面に形成された骨置換用あるいは骨修復用アナターゼ型酸化チタン・有機高分子複合体に関する。

【0002】

【従来の技術】

天然の骨は、有機質コラーゲン繊維がアパタイト結晶を繋ぎ合わせて構成された 3 次元複合体である。このような構造は、有機高分子のコラーゲン繊維上に無機質のアパタイト微結晶が規則正しく析出したものが 3 次元的に織・編み上げられることにより形成されている。有機質コラーゲン繊維は、アパタイトに対して相補的な補強作用をし、骨に外圧が加わったときの変形を可能にする（可撓性が付与される）。このような機械的構造を、アパタイトで被覆された有機高分子繊維から 3 次元的に作り上げることができれば、得られた材料は、天然の骨と同様の骨結合能および機械的特性を持つことから、人工骨用アパタイト・高分子複合体として有用である。そして、このような、観点に基づく新しい人工骨の開発が盛んに行われている。（例えば Masami Tanahashi ら、J. Am. Ceram. Soc. 1994 年第 77 巻 2805 頁、Yasuo Shikinami ら、Biomaterials 1998 年第 19 巻 617 頁）。

【0003】

特開平 10-244166 号公報には、多孔質リン酸カルシウム膜をコートした酸化チタン、特にアナターゼ結晶型の酸化チタンを、擬似体液中に前記酸化チタンを表面に有する基材を浸漬することにより製造すること、およびこうして得られた材料を有機繊維やプラスチックに練り込んだものは、前記酸化チタンの光触媒作用により前記有機繊維やプラスチックの劣化をもたらすことがないことが記載されているが、前記酸化チタンをそのまま有機繊維やプラスチックに練り込んだものが、擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中で該表面にアパタイトを生成することについては、全く記載されていない。

【0004】

A C S Symp Ser (Am Chem Soc), No. 585, P6-18、には、ポリプロピレン (PP) およびチタンブトキシドを溶融押し出した後、加水分解することによりサブミクロン (ナノ) サイズの二酸化チタンを含む無機-有機複合材料を作ったことが、また、Polym Mater Sci Eng, Vol. 70, P224-225, 1994、には、PP、酸化チタン、核剤およびカップリング剤から、骨に類似した合成材料を製造したことが、記載されているが、該材料が擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中においてアパタイト形成能を有するかどうかの考察もされていないし、骨修復材料として有用であることを示唆する記載もない。

すなわち、有機高分子とアナターゼ微粒子との配合物から、擬似体液などのアパタイトに

10

20

30

40

50

対して過飽和な水溶液中においてアパタイト形成能を持つ無機-有機複合体を得るという発想は全く新しいものである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本願発明の課題は、前記発想に基づいて、少なくとも有機高分子およびアナターゼ型二酸化チタン微粒子との配合物からなり、擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中においてアパタイト形成能を持つアナターゼ型二酸化チタン微粒子・有機高分子複合体、および該複合体表面にアパタイトを形成させたアナターゼ型二酸化チタン微粒子・有機高分子複合体を提供することである。

前記課題を解決するためには、二酸化チタンは、前記従来技術においても言及している様に、有機物の分解反応において触媒作用をするという有用な機能も、本発明のような用途においては不都合をもたらすという厄介な問題があり、前記不都合を起こさない好ましい有機高分子およびアナターゼ型二酸化チタン微粒子の組み合わせを見出すことが重要であり、これらを含めて、前記課題を解決できる無機-有機複合体を、材料、製法、構造などの種々の面から検討した。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明は、少なくともアナターゼ型二酸化チタン微粒子または該微粒子の前駆体化合物と硬化性樹脂とからなる配合物を用いて成形した、または該成形物から切り出された物または該成形物を組織化した複合材料を、機械的研磨により複合材料の表面に擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中もしくは体内においてアパタイトを形成する能力を持つアナターゼ型二酸化チタン微粒子を露出させて得られる酸化チタン・有機高分子複合体である。好ましくは、硬化性樹脂がエポキシ系樹脂、不飽和ポリエステル系樹脂、変性シリコーン系湿気硬化型樹脂から選択される酸化チタン光触媒特性による酸化・還元作用により実質的に劣化しない少なくとも1種の樹脂であることを特徴とする前記酸化チタン・有機高分子複合体である。また、前記成形物がブロック、シート、ファイバー、テープ、またはフィラメント状であり、切り出された物および組織化された物の形状がスライバー、ヤーン、不織布、2次元または3次元繊維物である前記各酸化チタン有機高分子複合体である。更に前記各酸化チタン・有機高分子複合体の表面に擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中においてアパタイトを形成させた人工骨および骨修復用の各酸化チタン-有機高分子複合体である。

【0007】

【本発明の実施の態様】

本発明をより詳細に説明する。

A. 本発明の特徴をより詳細に説明する。本発明の人工骨および骨修復用の各酸化チタン-有機高分子複合体は、酸化チタンによる酸化・還元触媒作用により劣化し難い硬化性樹脂とアナターゼ型酸化チタン微粒子とから実質的になる。酸化チタン微粒子とは、100 μm ~ 10 nmの平均粒径を持つアナターゼ型酸化チタンを意味する。球状粒子を用いると、充填密度を上げ、複合体のアパタイト形成能と機械的強度を上げることができる。

B. 本発明で使用する硬化性樹脂としては、不飽和ポリエステル、例えばマルト-製の硬組織標本包埋樹脂、ビスフェノールA型のエポキシ樹脂〔例えば、昭和高分子(株)製、アラルダイド スタンダード 主剤〕、変性シリコーン系湿気硬化型1液弾性接着剤〔セメダイン(株)社製「セメダインスーパーX」(商品名)〕などを挙げることができる。

【0008】

C. 本発明で使用するアナターゼ型二酸化チタン微粒子としては、市販のものを使用できる。市販のものとしては、硫酸法により得られた、石原産業株式会社製の、平均粒径200、100、20 nmのアナターゼ微粒子(以下、T200、T100、T20と表記する。)を好ましいものとして挙げることができる。

また、ゾルーゲル法により微粒子を調整することもできる。該調製方法は、チタン酸テトライソプロピルの2-プロパノール溶液に、攪拌下超純水を滴下し攪拌(室温下、15分

10

20

30

40

50

間) 後乾燥 (70℃で24時間) し、これを80℃の温水で処理 (24時間) し、乾燥、粉砕することにより得られる (以下、TSと表記する。)。

これらのアナターゼ型二酸化チタン微粒子表面の粉末X線回折パターンおよびフーリエ変換赤外拡散反射分光スペクトルを図1および図2示す。

微粒子表面のTi-OHの量は、T200、T100、T20、TSの順に増加することが分かった。

また、アナターゼ型二酸化チタン微粒子としては、文献J. Am. Ceram. Soc.、75(6)1587-95(1992)に記載の球形の二酸化チタン粉末を、30℃～120℃のpH7.0以下の温水中で処理して得たものは粒子が球状に近く、かつ粒度分布が狭いので、本発明の複合体、特に繊維状の複合体を得る場合において、充填率を上げることができるので好ましい。

【0009】

D、少なくともアナターゼ型二酸化チタン微粒子または該微粒子の前駆体化合物と硬化性または熱可塑性樹脂とからなる配合物を用いて成形物を製造する工程としては、

1、硬化性または熱可塑性樹脂とアナターゼ型二酸化チタン微粒子または該微粒子の前駆体化合物とを混合した後、該混合物を、成形型内で硬化または押出成形 (加熱溶融しても良い) させ成形する方法、

2、溶剤を用いて均一分散液または溶液とし、該溶液を成形型内に入れ溶媒を除去することによりまたは気体中または凝固浴中に押出して成形する方法などがある。

【0010】

E、人工骨などの製品は、目的との関連で適宜設計された鑄型を用いて製造しても、ブロック状などに成形した材料から、目的との関連で適宜設計された形状に切り出したり、織・編物、不織布、紙の組織に成形することにより製造しても良い。

このような、成形方法を選択することにより、硬さ、密度、柔軟性、弾性率などを調整することもできる。

【0011】

F、得られた成形物は、更に生体活性を高めるために、擬似体液 (SBF: Simulated Body Fluid) などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中でアパタイトと同様のCa/P原子比を有するアパタイトをその表面に形成させて製品とすることができる。

【0012】

G、アパタイトに対して過飽和な水溶液の一例 (擬似体液: SBF、ヒトの血漿とほぼ等しい無機イオン濃度を有する。 [T.Kokubo, H.Xusitani, S.Sakka, T.Kitsugi and T.Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W", J.Biomed.Mater.Res.24,721-734(1996)] を表1に示す。

【0013】

【表1】

SBF

	イオン濃度 (mM)
Na ⁺	142
K ⁺	5.0
Mg ²⁺	1.5
Ca ²⁺	2.5
Cl ⁻	148
HCO ₃ ⁻	4.2
HPO ₄ ²⁻	1.0
SO ₄ ²⁻	0.5

【0014】

【実施例】

実施例 1

前記アナターゼ型二酸化チタン微粒子、T200、T100、T20およびTSとエポキシ系接着剤とを、それぞれ微粒子：樹脂の比が、重量比で3：7となるように混合し、これを成形枠に入れ、70℃で24時間乾燥させてブロックを成形した。これから $10 \times 10 \times 1 \text{ mm}^3$ の試料片を切り出した。該試料片を#400研磨紙で研磨し、アナターゼ型二酸化チタン微粒子を表面に露出させた試料を得た。これをエタノールなどの液で洗浄しアナターゼ型酸化チタン微粒子-エポキシ樹脂複合体〔C200（T200使用）、C100（T100使用）、C20（T20使用）およびCS（TS使用）〕とした。

【0015】

得られた試料を前記擬似体液中に4日間浸漬した。浸漬前後の試料表面の薄膜X線回折パターンを図3（a）（b）に示す。浸漬後の試料表面にはアパタイトが形成されていることが分かる。

【0016】

実施例 2

使用する樹脂を不飽和ポリエステル系樹脂（株式会社マルトー、製品名リゴラック 2004W M-2）とした以外は、実施例1と同様の操作により、アナターゼ型酸化チタン微粒子-不飽和ポリエステル系樹脂複合体を作製した〔P200（T200使用）、P100（T100使用）、P20（T20使用）およびPS（TS使用）〕。

得られた試料を、実施例1と同じ条件で擬似体液に浸漬した。浸漬前後の試料表面の薄膜X線回折パターンを図4（a）（b）に示す。浸漬後の試料表面にはアパタイトが形成されていることが分かる。

【0017】

実施例 3

使用する樹脂として変性シリコン系湿気硬化型1液弾性接着剤〔セメダイン（株）社製「セメダインスーパーX」（商品名）〕系樹脂を用い、酸化チタンとしてPSを用い実施例1の操作により、アナターゼ型酸化チタン微粒子-変性シリコン系湿気硬化型1液接着剤複合体（SS）を製造した。

得られた試料を、実施例1と同じ条件で擬似体液に浸漬した。浸漬前後の試料表面の薄膜X線回折パターンを図5に示す。浸漬後の試料表面にはアパタイトが形成されていることが分かる。

【0018】

【発明の効果】

以上述べたように、本発明の硬化型樹脂とアナターゼ型酸化チタン微粒子とを組み合わせ、研磨により表面に該アナターゼ型酸化チタン微粒子を露出させることにより、擬似体液などのアパタイトに対して過飽和な水溶液中でアパタイトを形成し得る、安定な人工骨などとして有用な酸化チタン・有機高分子複合体が得られるという優れた効果がもたらされる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 T200、T100、T20、TSの表面の粉末X線回折パターン

【図2】 T200、T100、T20、TSの表面のフーリエ変換赤外拡散反射分光スペクトル

【図3】 擬似体液に4日間浸漬前（a）後（b）のアナターゼ型酸化チタン微粒子-エポキシ樹脂複合体〔C200（T200使用）、C100（T100使用）、C20（T20使用）およびCS（TS使用）〕表面の薄膜X線回折パターン

【図4】 擬似体液に4日間浸漬前（a）後（b）のアナターゼ型酸化チタン微粒子-ポリエステル系樹脂複合体〔P200（T200使用）、P100（T100使用）、P20（T20使用）およびPS（TS使用）〕表面の薄膜X線回折パターン

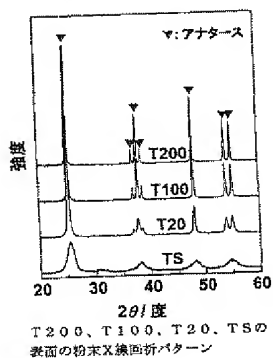
【図5】 擬似体液に4日間浸漬前（a）後（b）のアナターゼ型酸化チタン微粒子-変性シリコン系湿気硬化型1液接着剤複合体表面の薄膜X線回折パターン

(8/9)

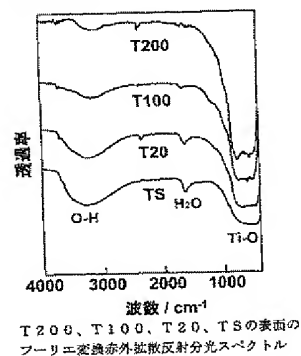
(6)

JP 4017836 B2 2007.12.5

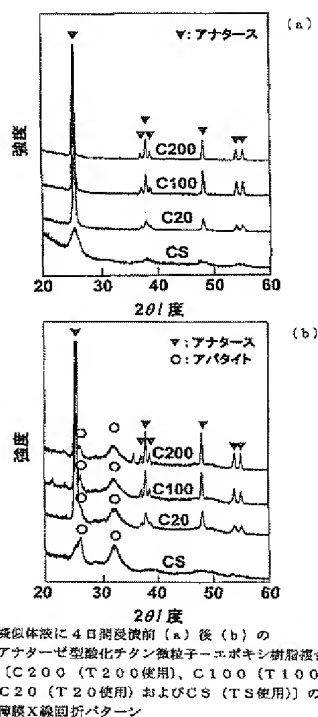
【図 1】



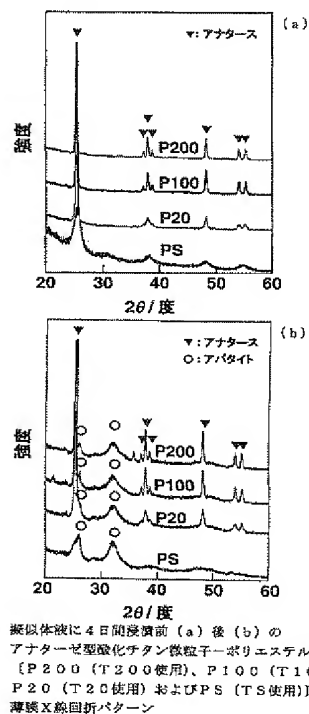
【図 2】



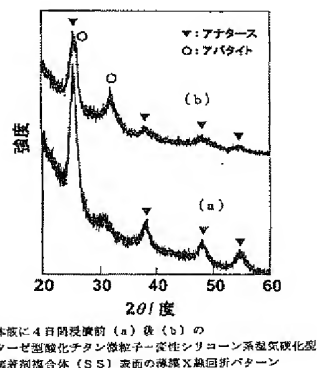
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 8 L 101/00

(2006.01)

C 0 8 J 7/06

Z

C 0 8 K 3/22

C 0 8 L 101/00

(56)参考文献 特開平 1 1 - 2 6 7 5 1 9 (J P, A)

特開 2 0 0 1 - 0 7 9 0 8 0 (J P, A)

特開平 1 0 - 2 7 7 1 4 4 (J P, A)

特開平 1 0 - 2 4 4 1 6 6 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61L 15/00-33/00

B01J 21/00-38/74

C08J 7/00-18